

11262

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

20



PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"
IMSS

**"FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS RECURRENTE EN
PACIENTES CON SINDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO"**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN MEDICINA

P R E S E N T A:

DRA. GABRIELA MEDINA GARCIA

ASESOR: DRA. LEONOR BARILE FABRIS

MEXICO D.F.

JULIO DEL 2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

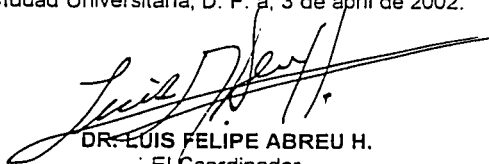
ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
Presente

Me permito informar a usted, que el Subcomité Académico de las Ciencias Médicas, del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, según acuerdo AA1(CM/SCA/SO/26/02) acordó designar y se formaliza por el Comité Académico del Programa, el jurado para el examen de grado de **Maestra en Medicina**, (Plan 482) de la C. **Gabriela Medina García**, quien defenderá la tesis denominada **"Factores de riesgo para trombosis recurrente en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario"**.

PRESIDENTE	DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA
SECRETARIO	DR. FRANCISCO JORGE SÁNCHEZ GUERRERO
VOCAL	DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
SUPLENTE	DR. RUBÉN BURGOS VARGAS
SUPLENTE	DRA. NORA JANITZIA VÁZQUEZ-MELLADO CERVANTES

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F. a, 3 de abril de 2002.


DR. LUIS FELIPE ABREU H.
El Coordinador

LFAH/SGT/MEH/K

México, D. F. a 1º. de Marzo del 2002.

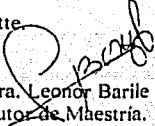
Doctor Luis Felipe Abreu Hernández.
Coordinador del Programa académico de Maestrías y Doctorado
en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.
Universidad Nacional Autónoma de México.

Asunto: Informe del desempeño de alumno de Maestría.

Por este medio le informo que la Dra. Gabriela Medina García, alumna de Maestría en Medicina, Sede centro, Clave12-482, ha completado los créditos para poder presentar examen de grado y actualmente ha concluido su tesis titulada: "Factores de riesgo para trombosis en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario" la cual reúne la calidad suficiente para ser sometida a la consideración del jurado propuesto. Por otra parte le notifico que la Dra. Medina presentó un buen desempeño durante el transcurso de la Maestría, mostrando gran interés en la investigación clínica, a la cual está enfocada dicha Maestría.

Por la atención a la presente le reitero mi agradecimiento.

Atte.



Dra. Leonor Barile Fabris.
Tutor de Maestría.

A Dios, por todo lo que me ha dado.

A mis padres, Humberto y Magdalena de quienes he recibido tanto amor y apoyo incondicional.

A todos mis maestros, de quienes he aprendido más que Medicina.

A mis amigos, quienes me han impulsado a nuevas metas.

A todos los que colaboraron en la realización y elaboración de esta tesis, en especial a mi hermana, Julieta.

A todos ellos, gracias.

CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

PACIENTES Y METODOS

RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

TABLAS Y FIGURAS

ANEXO 1

RESUMEN

Título: Factores de riesgo para trombosis recurrente asociados al Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. (SAAFPP)

Objetivo: Determinar la influencia de los factores de riesgo convencionales en la trombosis recurrente en pacientes con SAAFPP.

Material y métodos: Efectuamos un estudio de casos y controles anidados en una cohorte en el cual se incluyeron 65 pacientes con diagnóstico de SAAFPP establecido entre 1985 y 1999 (criterios de Alarcón-Segovia) con un mínimo de seguimiento de dos años. Se dividieron en dos grupos: casos y controles, de acuerdo a la tasa de recurrencia de trombosis; se consideraron casos a aquellos con una recurrencia /paciente/ año mayor de 0.5 o antes de los dos años de evolución y como controles aquellos con recurrencia menor de 0.5 paciente/ año o después de los dos años de evolución. Se estudió la asociación con algunos de los factores de riesgo reconocidos (Framingham) para trombosis recurrente.

Resultados: Todos los pacientes tuvieron características demográficas similares, tanto del grupo casos como del grupo control, fueron 42 mujeres y 23 hombres con un tiempo de seguimiento de 4.69 ± 2.57 años. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos entre los niveles de anticuerpos anticardiolipina (aCL) ni INR (International Normalized Ratio). La media de eventos trombóticos en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 fue 3.7 ± 1.40 vs. 1.23 ± 0.5 respectivamente ($p=0.005$) En cuanto a los factores de riesgo, al efectuar análisis de regresión logística no encontramos asociación estadísticamente significativa entre trombosis recurrente y: diabetes mellitus, hipertensión arterial, uso de

anticonceptivos, tabaquismo o dislipidemia. La obesidad se asoció significativamente a trombosis recurrente, con una razón de momios(OR) de 5.14, $p = 0.02$ (IC 95% 1.18-28)

Conclusiones: Los factores de riesgo reconocidos para trombosis no parecen estar asociados a recurrencias de la misma en pacientes con SAAF, con excepción de la obesidad, la cual puede considerarse como factor de riesgo independiente para recurrencia de trombosis en estos pacientes.

Palabras clave: Factores de riesgo, trombosis, Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

ABSTRACT

Objective: To determine the influence of traditional risk factors for thrombotic recurrence in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS)

Patients and methods: We included 65 patients with diagnosis of PAPS (Alarcón-Segovia criteria) with at least two years of follow-up. Patients were divided in two groups according to the rate of thrombosis after diagnosis of PAPS: Group 1: cases with ≥ 0.5 recurrences per patient-year or recurrence before the first 2 years after diagnosis. Group 2: controls with < 0.5 recurrences per patient-year or without thrombotic recurrence after two years of diagnosis. At the time of the first recurrence, all patients were under treatment with oral anticoagulation. The influence of traditional risk factors on the rate of thrombotic recurrence was analyzed by logistic regression.

Results: There were 35 patients in group 1 and 30 patients in group 2 (42 female and 23 male). Both groups had similar demographic characteristics, including mean disease duration (4.9 ± 2.9 and 4.3 ± 2.6 years respectively) and anticardiolipin antibodies titers. The mean INR levels were 2.36 ± 0.73 vs. 2.72 ± 0.87 ($p = \text{NS}$). The mean thrombotic events in group 1 in comparison with group 2 were: 3.7 ± 1.40 vs. 1.23 ± 0.5 respectively ($p = 0.005$). Arterial hypertension, diabetes mellitus, use of contraceptive pill, smoking, hyperlipidemia, did not have a significant association with a major rate of thrombosis. The only acquired risk factor associated with thrombotic recurrence was obesity ($\text{OR} = 5.14$, $\text{CI } 95\% = 1.18-28$, $p < 0.02$)

Conclusions: Obesity could be considered as an independent risk factor for recurrent thrombosis in PAPS. The anticoagulant therapy is necessary but not sufficient to prevent thrombosis. Further studies are needed to define the role of other risk factors in rethrombosis rate.

INTRODUCCION.

En 1950 fue descrito por Conley y Hartman un fenómeno anticoagulante que ocurría particularmente en pacientes con lupus (1) y en 1972 se utilizó el término anticoagulante lúpico para identificar este fenómeno; Hughes y colaboradores propusieron que la combinación de eventos oclusivos en presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos se denominara Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF)(2)

Al final de los '80s se reportó una gran proporción de pacientes que reunían criterios para clasificarlos como lupus eritematoso sistémico (LES) y SAAF, denominándose Síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario, (SAAFS) sin embargo un porcentaje de pacientes manifestando SAAF no padecen de lupus clásico, de acuerdo a los criterios de clasificación para LES (3) muchos otros reunían tres criterios o menos para lupus y algunos no reunían ningún criterio; éste último sin relación al lupus u otras enfermedades autoinmunes se denominó Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. (SAAFP) (4-10)

La trombosis es la principal complicación de este síndrome, puede afectar a vasos de todo calibre, la lesión histopatológica consiste en un trombo sin evidencia de inflamación. La característica distintiva es la recurrencia de trombosis. (2, 11-13)

El mecanismo de trombosis en los pacientes con SAAF no está del todo determinado. Si bien no se ha probado en humanos un papel patogénico directo de los anticuerpos antifosfolípido en la génesis de la trombosis, estos autoanticuerpos parecen marcadores de riesgo para trombofilia. Algunos mecanismos etiopatogénicos propuestos incluyen efecto directo de anticuerpos antifosfolípido en las membranas plaquetarias, en las células endoteliales y en componentes de la coagulación tales como la protrombina, proteína C y proteína S; recientemente se ha descrito su posible asociación con aterosclerosis acelerada.

debido a que en ensayos in vitro los anticuerpos antifosfolipido activan las células endoteliales promoviendo la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas por los macrófagos lo que ocasiona una reacción cruzada con los anticuerpos anti LDL-oxidada(14-16)

En cuanto a los factores de riesgo para trombosis recurrente, a partir del estudio de Framingham se mencionan factores de riesgo tradicionales para enfermedad vascular tales como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, y diabetes mellitus; éstos suelen estar más frecuentemente asociados a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, por otra parte algunos factores de riesgo han sido mayormente asociados a trombosis venosa siendo los más importantes la edad, género, obesidad, uso de anticonceptivos hormonales y tabaquismo. De estos factores, se dice, por ejemplo que la hipertensión arterial es junto con la hipercolesterolemia y el tabaquismo, uno de los factores cardiovasculares más importantes, puesto que predispone a todas las manifestaciones clínicas de la coronariopatía y se relaciona además con el desarrollo de eventos cerebrovasculares. La obesidad está claramente asociada con un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular y muerte y está en relación directa con los lípidos sanguíneos y factores de la coagulación como el factor VII y el fibrinógeno considerada también como un factor de riesgo para trombosis venosa. riesgo que se incrementa de manera proporcional al incremento del peso corporal. Tanto el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo como la diabetes mellitus intervienen elevando los niveles de uno o más de los factores de la coagulación; los dos últimos incrementan la prevalencia de daño a la pared vascular. Como ya se observó en el estudio de Framingham la concomitancia de más de un factor de riesgo eleva de manera importante el riesgo. (17-24)

Khamashta y colaboradores efectuaron un estudio sobre el manejo de la trombosis recurrente en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y secundario considerando que el nivel óptimo de anticoagulación era el factor determinante para las recurrencias y tomaron en cuenta a los factores de riesgo adicionales para trombosis al tiempo de la primera recurrencia solo como variables de confusión: encontraron factores de riesgo en un 76% de los pacientes; los factores de riesgo considerados fueron la edad, sexo, embarazo, puerperio, hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes, no encontrando asociación significativa aparente con el intervalo de la primera recurrencia de trombosis; además su objetivo fue determinar la terapéutica óptima en estos pacientes y la población estudiada incluyó a pacientes con SAAFP, SAAFS y con síndromes semejantes a lupus ("lupus like").

(25)

Hasta el momento existen pocos estudios sobre factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido, los estudios publicados han sido realizados en poblaciones heterogéneas, incluyendo pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario y síndromes semejantes a lupus.(25-30) El relativamente bajo número de pacientes con SAAFP ha contribuido a ello. Los factores de riesgo para recurrencia de trombosis en las formas primarias de este síndrome aún no están bien definidos, motivo por el cual realizamos el siguiente estudio.

OBJETIVO:

Determinar los factores de riesgo asociados a trombosis recurrente en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario.

HIPÓTESIS:

La presencia de factores de riesgo se asocia a trombosis recurrente en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario.

PACIENTES Y METODOS:

De una cohorte de 77 pacientes con SAAFP con diagnóstico establecido entre 1985 y 1999 según los criterios de Alarcón-Segovia (4) se incluyeron en el estudio un total de 65 pacientes de ambos sexos con edad mayor de 16 años, los cuales han sido atendidos por un solo investigador (LB) durante dicho periodo, con revisiones aproximadamente cada dos meses en la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no tuviesen la información suficiente en el expediente clínico, así como aquellos con un seguimiento menor a 2 años o que en su presentación clínica no hubiesen tenido trombosis; fueron criterios de no inclusión el tener diagnóstico conocido de síndrome de hipercoagulabilidad secundario a patología hematológica o SAAFS. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron obtenidos por la revisión de los expedientes clínicos.

El diagnóstico de los eventos trombóticos se efectuó en forma objetiva de la forma siguiente: trombosis venosa profunda diagnosticada por venografía o ultrasonografía, embolismo pulmonar por angiografía o gamagrama, trombosis en vasos intracerebrales por tomografía computada, resonancia magnética o angiografía, trombosis retiniana por examen oftalmológico, trombosis mesentérica documentada por arteriografía o hallazgo quirúrgico, infarto agudo del miocardio con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático, isquemia cerebral transitoria por síntomas neurológicos con menos de 24 horas de duración, amaurosis fugax por ceguera mono-ocular súbita con menos de 24 horas de duración. Se consideró trombocitopenia cuando la cuenta plaquetaria fue menor de $150 \times 10^9/\text{lt}$. en un mínimo de dos ocasiones, con al menos dos semanas de diferencia (leve, si la

cuenta plaquetaria estaba entre 100 y $150 \times 10^9/l$; moderada entre 50 y $100 \times 10^9/l$; o severa si fue menor a $50 \times 10^9/l$.

De acuerdo al artículo de Rosove y cols. (12) se catalogaron como casos aquellos pacientes con diagnóstico de SAAFP y con una tasa de recurrencia de trombosis/paciente/año de 0.5 o mayor, o bien, recurrencia de trombosis antes de los dos años de evolución posterior a haberse establecido el diagnóstico de SAAFP y como controles los que tuviesen una tasa de recurrencia menor de 0.5 trombosis/paciente/año o después de los dos años de evolución, una vez efectuado el diagnóstico.

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) fueron positivos en todos los pacientes al menos en dos ocasiones, muestras tomadas con diferencia de al menos cuatro semanas entre una y otra, determinados por técnica de ELISA(ensayo inmuno-enzimático) y fueron reportados en unidades arbitrarias (UA) (valor normal, aCL IgG = $0-1.9$; aCL IgM = $0-2.4$).⁽³¹⁾ Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron determinados por inmunofluorescencia indirecta se consideraron positivos a partir de diluciones de $1:40$, usando células epiteliales humanas (Hep-2) como sustrato. los anticuerpos anti DNA fueron determinados por Crithidia luciliae.

Se estudió la presencia de factores de riesgo para trombosis "convencionales" los cuales se definieron de acuerdo a los siguientes criterios:

Diabetes mellitus: glucemia en ayuno igual o superior a 140mg/dl al menos en dos ocasiones.

Hipertensión arterial sistémica: cifras tensionales de $140-90$ mm. Hg. registrada al menos en tres ocasiones.

Obesidad: índice de masa corporal ≥ 30 . (peso/ talla²)

Tabaquismo: fumadores de uno o más cigarrillos al día, siendo catalogados en relación al número de cigarros consumidos por día.

Hipercolesterolemia: colesterol total ≥ 200 mg/dl

Hipertrigliceridemia :triglicéridos séricos ≥ 160 mg/dl)

Uso de anticonceptivos hormonales, al menos un ciclo previo al evento trombótico.

Los factores de riesgo mencionados fueron considerados como presentes si se encontraron al menos en dos ocasiones desde el diagnóstico hasta el momento en que fueron captados como casos o como controles .(Anexo1) Además se estudiaron otros factores como la edad, género, títulos de aCL, isotipo de los mismos, tipo de tratamiento recibido (ácido acetil salicílico, anticoagulantes orales o ambos) niveles de INR previos a ser catalogados como casos o como controles y tiempo de evolución del padecimiento; éstas dos últimas como variables de confusión.

Análisis estadístico: Todos los datos fueron analizados por medio del programa estadístico SPSS (Versión 10.0 para Windows). Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión(una desviación estándar), análisis de regresión logística como medida de asociación y para control de variables de confusión. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 65 pacientes con SAAFP, de los cuales 35 fueron catalogados como casos y 30 como controles, con una media de edad de 32.9 ± 11 años (rango de 16 a 63 años de edad) 42 pacientes del sexo femenino(64.6%) y 23 del sexo masculino (35.4%), tiempo de evolución de 4.6 ± 2.5 años(rango de 2 a 12 años) con características demográficas y serológicas similares en ambos grupos (Tabla I). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en ambos grupos fueron trombosis venosa de extremidades inferiores, trombo-embolia pulmonar, y enfermedad vascular cerebral .(Figura 1)

Respecto a la presencia de los factores de riesgo el más comúnmente encontrado fue el tabaquismo, presente en 23 pacientes, seguido de la hipertrigliceridemia en 21, hipercolesterolemia en 19, obesidad en 12, hipertensión arterial sistémica en 11, siendo escaso el número de pacientes con diabetes mellitus y uso de anticonceptivos hormonales, (Tabla II).

Los pacientes en el grupo de casos, por definición tuvieron mayor recurrencia de trombosis en relación con los controles (3.77 ± 1.4 vs 1.23 ± 0.5 eventos respectivamente)en el primer grupo, solo 6/35 pacientes presentaron 2 eventos en los dos primeros años de seguimiento y el restante (29/35) tuvieron más de dos eventos durante el mismo periodo, a diferencia del grupo control en que 24/30 pacientes presentaron solo un evento, los restantes 6 presentaron un segundo evento después de dos años de seguimiento por lo que no podían ser catalogados como casos, o bien habían tenido un segundo evento no trombótico tal como trombocitopenia y/o complicaciones obstétricas . En cuanto al tipo de tratamiento empleado hasta el momento de la primera recurrencia de trombosis, 26 pacientes del grupo de casos y 18 del grupo control recibían anticoagulantes orales , todos tenían un nivel de

anticoagulación bajo con un INR <3 y en el seguimiento posterior a la primera recurrencia de trombosis, 13 pacientes del grupo de casos y 11 del grupo control persistieron con INR bajo; no hubieron diferencias significativas entre el tipo de tratamiento previo a la primera recurrencia de trombosis y el ser caso o control. Cabe destacar que la mayoría de pacientes presentaban un INR menor al recomendado al momento de la primera recurrencia de trombosis, o al momento de ser captados como casos, sin embargo los niveles eran similares en ambos grupos (1.42 ± 0.35 en el grupo de casos y de 1.37 ± 0.49 en el grupo control). El nivel de INR en el seguimiento tuvo tendencia a asociarse con otras recurrencias de trombosis. La media del INR en el seguimiento posterior a la primera recurrencia de trombosis fue de 2.36 ± 0.73 (rango de 1.10 a 3.8) en el grupo de casos y en el de controles de 2.72 ± 0.87 (rango de 1.10 a 4.2). También se tomó en cuenta la suspensión de anticoagulante previo a la primera recurrencia de trombosis, siendo más frecuente en el grupo de casos que en el de controles (9 vs. 4) y los títulos de anticuerpos anticardiolipina así como su isotipo, el más frecuentemente encontrado fue el isotipo IgG en 24 casos y 27 de los controles. Sin embargo al considerar todos los otros factores de riesgo independientes por medio de análisis de regresión logística, el único factor de riesgo que tuvo asociación estadísticamente significativa para la recurrencia de trombosis fue la obesidad, con una razón de momios de (OR) de 5.14 $p = .02$ (IC 95%=1.18-28)(Tabla III).

DISCUSION:

El presente estudio analiza la contribución de los factores de riesgo convencionales para trombosis en la recurrencia de eventos trombóticos en pacientes con SAAFP. Dado que el pronóstico a largo plazo en este padecimiento está fuertemente influenciado por el riesgo de trombosis recurrente, es importante identificar y controlar los factores de riesgo. Los estudios publicados hasta ahora han analizado estos factores como variables secundarias incluidas en diseños que evalúan primariamente aspectos de terapéutica o evolución. Nuestro estudio sugiere que la obesidad puede ser considerada como un factor de riesgo independiente para la presencia de trombosis recurrente en pacientes con SAAFP.

En la publicación de Khamastha y colaboradores (25) a pesar de un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo para trombosis al momento del primer evento trombótico(112/147) el único factor significativo para la recurrencia de trombosis fue el nivel de anticoagulación. Los factores de riesgo tradicionales de Framingham analizados fueron únicamente la hipertensión arterial, hiperlipidemia, y diabetes, sin incluir otros tales como el tabaquismo, uso de anticonceptivos hormonales, sobrepeso y obesidad. Por otra parte, cabe mencionar que se incluyeron a pacientes tanto con las formas primaria como secundaria de la enfermedad, lo cual hace que el control de las variables de confusión sea extremadamente difícil.

Rosove y colaboradores analizaron el curso clínico posterior a la primera trombosis (12) enfatizando nuevamente la asociación con el tratamiento, encontrando factores de riesgo coincidentes para trombosis en 46% de pacientes al momento del primer evento trombótico siendo éstos el uso de estrógenos, tabaquismo, embarazo o puerperio y estasis venosa .

En el estudio de Finazzi se investigaron algunos factores de riesgo independientes para trombosis incluyendo un número importante de pacientes, sin embargo la población estudiada incluyó a pacientes asintomáticos portadores de anticuerpos anticardiolipina, pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndromes semejantes a lupus, con múltiples variables desenlace incluyendo hospitalización y muerte, encontrando como factores de mal pronóstico a la presencia de episodio trombótico previo y títulos de aCL mayores de 40 unidades internacionales.(26).

Otro estudio retrospectivo de pacientes con SAAF analizando los factores que influenciaron la recurrencia de trombosis comparó a pacientes con SAAFP vs .SAAFS, encontrando asociación significativa de trombosis arterial con hipertensión arterial e hiperlipidemia sin encontrar asociación de los factores de riesgo con trombosis venosa.(28)

Hansen y cols. en un estudio reciente sobre factores de riesgo hereditarios y adquiridos asociados a trombosis en pacientes con anticuerpos anticardiolipina reportaron a la hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes mellitus como importantes predictores de trombosis arterial y al polimorfismo de metilén tetrahidrofolato reductasa, polimorfismo para el gen 3 de protrombina y el factor V de Leiden como predictores de trombosis venosa. sin embargo el estudio fue efectuado en pacientes con SAAFS. SAAFP e incluso portadores de anticuerpos anticardiolipina sin el síndrome.(32) Debido a la dificultad para reclutar pacientes con la forma primaria del síndrome todos los estudios anteriores incluyeron pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y secundario o con síndromes semejantes a lupus (lupus-like), participando, por lo tanto otro tipo de variables propias del lupus eritematoso sistémico, como por ejemplo, el uso de esteroides por periodos prolongados de tiempo, lo que se traduce en un factor de riesgo

para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular resultante; esta variable no intervino en nuestros pacientes. El principal mérito de nuestro estudio fue estudiar una población homogénea de pacientes, así como el estudiar propositivamente factores de riesgo reconocidos como "convencionales" para la presencia de trombosis tanto venosas como arteriales en estudios de cohortes de gran magnitud tales como el de Framingham . Limitantes del estudio son el diseño retrospectivo, así como el número de pacientes, aunque éste puede considerarse alto debido a la baja incidencia de la enfermedad, siendo factible que con un mayor tamaño de muestra algunas de las variables analizadas en las cuales no se encontró significancia estadística pudiesen volverse significativas.

Este estudio fue efectuado en una cohorte de pacientes con SAAFP lo cual permitió definir claramente a los pacientes en el grupo de casos (alta recurrencia de re-trombosis) así como el grupo control y efectuar un diseño anidado.

Cabe destacar la diferencia de severidad del padecimiento entre ambos grupos, con una media de eventos trombóticos de 3.77 ± 1.4 en el grupo de casos vs. 1.23 ± 0.50 en el de controles ($p = 0.005$) lo cual refleja la adecuada selección de ambos grupos.

Respecto a los niveles de aCL no encontramos diferencia significativa en los niveles entre casos y controles, tanto en la medición basal como en el seguimiento. Los niveles de anticoagulación fueron similares en ambos grupos, con índices menores a los recomendados (25) (<de 3 de INR) coincidentes con la primera recurrencia de trombosis, mas no con las recurrencias subsecuentes.

El factor de riesgo más frecuentemente identificado fue el tabaquismo, pero no encontramos relación de éste con recurrencia de trombosis, no así con la obesidad, la cual presentó asociación significativa con la recurrencia de eventos trombóticos.

La obesidad es un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular la cual está frecuentemente asociada con la hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes, enfermedades que por sí mismas implican un alto riesgo cardiovascular. Se sabe que entre mayor ha sido el seguimiento, más pronunciada ha sido la asociación entre la obesidad y el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular, así como con la mortalidad.(33) Recientemente alteraciones en el sistema hemostático se han agregado a estas disfunciones, siendo considerada como una enfermedad de nuestro tiempo, y un problema de salud importante que requiere intervención médica, constituye un factor de riesgo al que se le ha prestado poca atención en estudios mencionados anteriormente.

Por último, posiblemente no se haya encontrado relación estadísticamente significativa con la mayoría de factores en las diferentes recurrencias de trombosis por el control de ellos en el seguimiento tales como la hiperlipidemia, suspensión del tabaquismo, buen control de la diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica, cese del uso de anticonceptivos hormonales, a diferencia de la obesidad, la cual en muchas ocasiones es más difícil de controlar.

CONCLUSIONES:

La obesidad puede ser considerada como un factor de riesgo independiente para trombosis recurrente en pacientes con SAAFP.

La terapia anticoagulante es necesaria pero no suficiente para prevenir las trombosis.

El control de la obesidad en pacientes con SAAFP debe de considerarse como una de las metas terapéuticas a alcanzar para evitar la recurrencia de trombosis.

Se requieren otros estudios para definir la participación de otros factores de riesgo en la recurrencia de trombosis.

BIBLIOGRAFIA.

1. Conley C, Hartman O.A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 521-22.
2. Hughes GRV , Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:486-89.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Neshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
4. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-88.
5. Asherson RA.A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988;15:1741-46.
6. Alarcón-Segovia D, Pérez- Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin-Arthritis-Rheum* 1992; 21: 275-86.
7. Font J,López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallares L, Navarro M et al. The « primary » antiphospholipid syndrome :antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991 ;9 :69-75.
8. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in the systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112:682-98.
9. Mackworth-Young C, Loizou S, Walport M. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989;48:362-67.

10. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Barquinero J. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 63:366-74.
11. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342:341-44
12. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:303-8.
13. Salem HH. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: assessment of the potential risk for thrombosis. *Lupus* 1996; 5 : 163-66.
14. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1444-54.
15. D' Angelo A, Safa O, Crippa L, Garlando A, Sabbadini MG, D 'Angelo S .Relationship of lupus anticoagulant, anticardiolipin ,anti-beta2-GPI and anti-prothrombin autoantibodies with history of thrombosis in patients with clinical suspicion of APA-Syndrome. *Thromb Haemost* 1997;78:967-68.
16. Harats D, George J, Levy Y, Khamashta MA, Hughes GRV, Shoenfeld Y. Atheroma : links with antiphospholipid antibodies .Hughes syndrome and lupus. *QJM* 1999;92;57-59.
17. Shurtleff D. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death. Framingham Study, 18 years follow-up. Washington DC: US Department of Health and Human Services;1974; DHEW publication no. NIH 75-599.
18. Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990;119:712-17.

19. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1392-99.
20. Applegate WB, Sowers JR. Elevated systolic blood pressure: increased cardiovascular risk and rationale for treatment. *Am J Med* 1996; 101(suppl 3A): 3-9.
21. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-41.
22. Robbins A, Manson J, Min Lee I, Satterfield S, Hennekens C. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120:458-62.
23. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-47.
24. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996;93:1372-79.
25. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid -antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-97.
26. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco P, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-36.
27. Meade TW. Risk associations in the thrombotic disorders. *Clinics in Haematology* 1981; 10: 391-403.

28. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96:3-9.
29. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis *Arch Intern Med* 1997;157:2101-8.
30. Camps MT, Baron MA, Lozano AB, Muñoz N, Grana M, Pons A, et al. Vascular Risk Factors in Primary and Secondary Antiphospholipid Syndrome (APS). *Lupus* 2001; (Suppl); 10:S25 (abstract)
31. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68: 353-63.
32. Hansen KE, Kong DF, Moore KD, Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001;28:2018-24.
33. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
34. Cummings SR, Newman TB, Huley SB. Designing an observational study: Cohort studies in: Hulley SB, editor. *Designing Clinical Research*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 2001. pp:95-105.
35. Elwood JM, editor. *Causal Relationships in Medicine. A practical system for medical appraisal*. Oxford University Press. New York 1984. cap 6, pp:84-124.

36.Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. Monographs in epidemiology and biostatistics ;vol 26:Methods in observational epidemiology .Second edition. Oxford University Press ,1996 pp:214-242

TABLA I. Características basales de los pacientes estudiados.

Variable	Casos (n= 35)		Controles (n=30)	
	media	DE	media	DE
Edad (años)	34.74	11.75	30.87	10.27
Índice masa corporal (kg/ m ²)	27.72	4.98	25.54	3.37
Tiempo de evolución (años) *	4.97	2.98	4.37	2.01
Número de eventos **	3.7	1.4	1.23	0.5
INR previo al evento	1.42	.36	1.40	.5
ΔCL IgG (UA)	2.85	2.28	4.13	3.04
aCL IgM (UA)	2.86	2.66	2.53	2.29

INR=International normalized ratio. DE:desviación estándar.

ΔCL IgG :Títulos de anticuerpos anticardiolipina IgG en unidades arbitrarias.

aCL IgM: Títulos de anticuerpos anticardiolipina IgM en unidades arbitrarias.

*p=NS

**p=0.005

TABLA II. Factores de riesgo tradicionales para trombosis.

Variable	No. de casos (%)	No. de controles (%)	valor de p
	N=35	N=30	
Anticonceptivos	4 (11)	1 (3)	NS
Diabetes mellitus	2 (5.7)	1 (3)	NS
Hipertensión arterial	6 (17)	5 (16.6)	NS
Tabaquismo	14 (40)	9 (30)	NS
Obesidad	10 (28.6)	2 (6.6)	0.02
Hipertrigliceridemia	12 (34)	9 (30)	NS
Hipercolesterolemia	12 (34)	7 (23)	NS

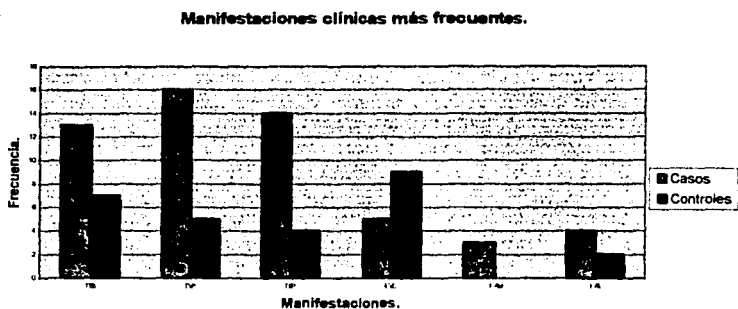
NS: No significativo

TABLA III. Análisis multivariado. Factores de riesgo y relación con recurrencia de trombosis.

Factores de riesgo	Razón de momios	P
Edad	1.97	0.16
Género	0.40	0.84
Tiempo de evolución	0.90	0.34
Diabetes mellitus	0.20	0.64
Hipertensión arterial	0.003	0.95
Anticonceptivos	1.49	0.22
Tabaquismo	0.37	0.54
Obesidad	5.14	0.02
Hipercolesterolemia	0.63	0.42
Hipertrigliceridemia	0.13	0.71
INR inicial	0.23	0.62
INR de seguimiento	3.17	0.07
Suspensión de anticoagulante	1.54	0.21
Tratamiento	0.76	0.78
aCL IgG	3.6	0.58
aCL IgM	1.23	0.26

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 1.



TBS: Trombosis venosa superficial. TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolia pulmonar
EVC: Evento vascular cerebral.
IAM: insuficiencia arterial aguda de una extremidad.

ANEXO 1.

Definición de variables.

Dependiente: recurrencia de trombosis.

Definición conceptual: formación de coágulo en la sangre dentro del corazón o vasos sanguíneos arteriales o venosos. (27)

Definición operacional: Presentación de un nuevo evento trombótico una vez efectuado el diagnóstico y sometido a tratamiento médico, con una tasa de recurrencia de 0.5 por paciente-año o que presenten recurrencia de trombosis antes de los dos años de seguimiento. (12). La trombosis se definió según los siguientes parámetros.

- En trombosis venosa profunda. venografía o ultrasonografía, en embolismo pulmonar, gammagrama pulmonar o angiografía; trombosis en vasos intracerebrales por tomografía computada de cráneo; trombosis retiniana por examen oftalmológico; trombosis mesentérica o periférica documentada por arteriografía o trombectomía durante la cirugía; diagnóstico de infarto del miocardio por cuadro clínico, de laboratorio y electrocardiográfico, diagnóstico de isquemia cerebral transitoria con déficit neurológico de duración de menos de 24 horas en un paciente con criterios clínicos del National Institute of Neurological Disorders and Stroke amaurosis fugax por ceguera monoocular súbita con duración de menos de 24 horas.

Escala de medición: Nominal. dicotómica

Si = con recurrencia de trombosis de 0.5 eventos por paciente-año o trombosis antes de los dos años de seguimiento.(12)

No = con recurrencia de trombosis menor de 0.5 eventos por paciente-año.

Variable independiente:

Factores de riesgo para trombosis “convencionales”.

a) Hipertensión arterial sistémica:

Definición conceptual: presión sanguínea anormalmente elevada en el circuito arterial del sistema circulatorio.

Definición operacional: tensión arterial igual o mayor de 140-90, en tres ocasiones cuando menos un mes previo al evento en estudio. (20)

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Categoría: Si-No.

b) Hipercolesterolemia:

Definición conceptual: exceso de colesterol en la sangre.

Definición operacional: media del colesterol total sérico previo al evento trombótico y la media del colesterol total sérico en el seguimiento.

Categorías: Menos de 200.mg/dl.

De 201 a 249. mg/dl.

Más de 250 mg/dl.

c) Hipertrigliceridemia:

Definición conceptual: exceso de triglicéridos en sangre.

Definición operacional: media de la concentración sérica de triglicéridos previa al evento trombótico y la media de la concentración sérica en el seguimiento.

Escala: cuantitativa de intervalo.

Categorías: Menos de 160mg/dl

Más de 160mg/dl..

d) Diabetes mellitus:

Definición conceptual: trastorno crónico heredado del metabolismo de los carbohidratos debido a un desarreglo del mecanismo normal de la insulina; se caracteriza por hiperglucemia, glucosuria y alteraciones del metabolismo de las grasas y las proteínas.

Definición operacional: Hiperglucemia igual o mayor de 140mg/dl en ayunas al menos dos determinaciones previas al evento estudiado.

e) Uso de anticonceptivos hormonales:

Definición conceptual: utilización de hormonales que previenen la concepción, esteroides sistémicos que inhiben la ovulación.

Definición operacional: utilización de todo tipo de anticonceptivos hormonales (estrógenos, estrógenos combinados, progestágenos, etc.) cuando menos un ciclo, previo al evento trombótico (al menos un mes de uso). (21)

Escala: nominal, dicotómica

Categoría: Si-No.

f) Tabaquismo:

Definición conceptual: hábito de consumir tabaco.

Definición operacional: habito de inhalar y exhalar el humo del tabaco, al menos 2 meses previos al evento estudiado.

Escala: cuantitativa de intervalo.

Categoría: 0 = no tabaquismo.

1 = uno a 10 cigarros diarios.

2 = de 11 hasta 20 cigarros diarios.

3 = + de 21 cigarros diarios.

g) Obesidad:

Definición conceptual: aumento del peso corporal debido a la acumulación de grasa 10 a 20% por encima del límite normal para la edad, sexo, altura, correspondiendo a un índice de masa corporal mayor o igual a 30 Kg /m² (24,32)

Definición operacional: exceso de peso del más del 20% del valor deseable o índice de masa corporal de más del percentil 85, y según la siguiente fórmula: índice de masa corporal = peso en Kgs. dividido por la altura en metros elevada al cuadrado, para hombres y mujeres índice de masa corporal de 30 o más. (24,30)

Escala: nominal, dicotómica.

Categoría: Si-No.

h) Edad:

Definición conceptual: años transcurridos a partir de nacimiento del sujeto a la actualidad.

Definición operacional: años de edad de la fecha de nacimiento al momento actual, se clasificaron en mayores de 40 años (los cuales por la edad tienen mayor riesgo de trombosis) y en menores de 40 años.

Escala: nominal, dicotómica.

Categoría: Mayores de 40 años.

Menores de 40 años.

i) Género:

Definición conceptual: estado o condición que distingue al macho de la hembra.

Definición operacional: sexo femenino o masculino.

Escala: nominal, dicotómica.

Categoría: Masculino.

Femenino.

Variables de Confusión:

a) Tratamiento anticoagulante.

Definición conceptual: administración de fármaco que previene o retarda la coagulación.

Definición operacional: aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento anticoagulante que tienen un rango terapéutico para anticoagulación entre 2 a 3.5 de INR.

Escala: nominal dicotómica: INR de 2 a 3.5

INR menor de 2

b) Uso de antiagregantes plaquetarios.

Definición conceptual: administración de fármaco que impide la agregación plaquetaria a las paredes vasculares y entre sí.

Definición operacional: pacientes que tengan el antecedente de ingesta de antiagregantes plaquetarios durante más de un mes.

Escala: nominal, dicotómica.

Categoría: Si-No.

c) Tiempo de evolución.

Definición conceptual y operacional: periodo de tiempo transcurrido a partir de que se efectuó el diagnóstico hasta el momento actual.

Escala: cuantitativa, discreta.

Categoría: número de años.